

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-159670

(43)Date of publication of application : 13.06.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/353

A61K 7/50

A61P 29/00

A61P 37/08

A61K 35/78

(21)Application number : 10-346646

(71)Applicant : NATL RES INST OF VEGETABLES  
ORNAMENTAL PLANTS & TEA  
BIO ORIENTED TECHNOL RES  
ADVANCEMENT INST  
SHIZUOKA PREFECTURE

(22)Date of filing : 20.11.1998

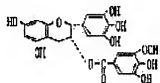
(72)Inventor : TSUJI AKIMITSU  
YAMAMOTO MARI  
KAWAHARA KOJI  
SANO MITSUAKI  
MIYASE TOSHIO

## (54) ANTIALLERGIC AGENT

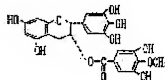
### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an antiallergic agent having no adverse effect, high safety even in prolonged administration, usable for food and beverage, cosmetic, etc., by using a specific methylgalloylepigallocatechin as an active ingredient.

**SOLUTION:** This antiallergic agent comprises (A) 3-O-methylgalloylepigallocatechin of formula I and/or (B) 4-O-methylgalloylepigallocatechin of formula II as an active ingredient. The components A and B can be separated and collected from a polyphenol fraction obtained by extracting tea leaves, preferably dried tea leaves with an aqueous solvent. The tea leaves are preferably obtained by drying tea leaves by a microwave, etc. Water and/or ethanol is preferable as the solvent. The weight ratio of the tea leaves to the solvent is preferably 1:5-100. The extraction temperature is preferably in a range from a room temperature to the boiling point of the solvent under a normal pressure. The extraction time is preferably 10 minutes to 6 hours.



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-159670

(P2000-159670A)

(43) 公開日 平成12年6月13日 (2000. 6. 13)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テラト <sup>7</sup> (参考)	
A 6 1 K	31/353	A 6 1 K	31/35	6 0 3
	7/50		7/50	4 C 0 8 3
A 6 1 P	29/00		31/00	4 C 0 8 6
	37/08			6 2 9
A 6 1 K	35/78			6 3 7 E
			35/78	C
審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 8 頁)				

(21) 出願番号	特願平10-346646	(71) 出願人	591040719 農林水産省 野菜・茶葉試験場長 三重県安芸郡安濃町大字草生360番地
(22) 出願日	平成10年11月20日 (1998. 11. 20)	(71) 出願人	000195568 生物系特定産業技術研究推進機構 埼玉県大宮市日連町1丁目40番地2
		(71) 出願人	590002389 静岡県 静岡県静岡市追手町9番6号
		(72) 発明者	辻 颯光 静岡県榛原郡金谷町金谷2769-28-401号
		(74) 代理人	100074077 弁理士 久保田 藤郎 (外1名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【課題】 副作用がなく、長期間に渡る連用においても安全性の高い、かつ飲食物や化粧品などのように日常的に用いるものに利用できるアレルギー疾患の治療、予防剤を提供すること。

【解決手段】 3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキンおよび/または4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキンを有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤、抗炎症剤、飲食物並びに化粧品。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンおよび/または4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンを有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

【請求項2】 3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンおよび/または4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンを有効成分として含有することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項3】 抗アレルギー剤が経口抗アレルギー剤である請求項1記載の抗アレルギー剤。

【請求項4】 抗炎症剤が経口抗炎症剤である請求項2記載の抗炎症剤。

【請求項5】 3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンおよび/または4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンを有効成分として含有することを特徴とする経口抗アレルギー剤または経口抗炎症剤を含む飲食物。

【請求項6】 3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンおよび/または4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンを有効成分として含有することを特徴とする外用抗アレルギー剤または外用抗炎症剤を含む化粧料。

【請求項7】 アレルギー症状または炎症症状の予防、抑制、軽減を必要とする人に、請求項1記載の抗アレルギー剤または請求項2記載の抗炎症剤を投与することを特徴とするアレルギー症状または炎症症状の予防、抑制、軽減方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンや4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキン等のカテキン誘導体を有効成分として含有する医薬、これらを含む飲食物や化粧料に関し、詳しくは即時型および遅延型アレルギーを抑制する作用や炎症を軽減する作用等を有する医薬、飲食物、化粧料に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】近年、アレルギー疾患の増加がみられ、生まれる子供の1/3がアトピー性皮膚炎もしくは喘息を発症するとの報告がある。また、花粉症発症の劇的な増加も大きな社会問題となっている。食習慣の欧米化、食品添加物の使用、大気汚染、ストレス過多といった私たちを取り巻く環境の変化がこのようなアレルギー症状増加の原因であると考えられている。

【0003】ところで、アレルギー反応は、関与する免疫担当細胞や免疫グロブリンによりI型からIV型に分けられている。アレルギー性鼻炎、気管支喘息に代表される疾患はI型アレルギー反応に属しており、IgE抗体を介してマスト細胞や好塩基球からヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン等のケミカルメディエータが産生・放出され、血管拡張、血管透過性亢進、気管支

平滑筋の収縮、神経末端の刺激等が引き起こされることによる。そのため、I型アレルギー疾患の治療には、抗ヒスタミン剤とマスト細胞からのケミカルメディエータ遊離抑制作用をもつ抗アレルギー薬が使われている。しかし、抗ヒスタミン剤や塩基性抗アレルギー薬には眼気、口渇、胃腸障害等の副作用があり、長期間に渡る連用が問題となる。IV型アレルギー反応は、T細胞が関与する遅延型の反応で、ランゲルハンス細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞を介して抗原情報を受けたT細胞が、様々なサイトカインを産生・放出し、これにより好酸球やマクロファージの集積により遅延型の炎症反応が起こるものである。アレルギー性接触皮膚炎は、IV型アレルギー反応に基づいて発症する代表的な疾患である。IV型アレルギー疾患の治療には、ステロイド剤が用いられるが、このステロイド剤は、T細胞のサイトカイン産生を抑制して、湿疹の治療では制的な効果を示す。その反面、長期間の連用によって、副腎皮質機能の低下、皮膚紅潮、萎縮、毛細血管拡張などの重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

【0004】一方、茶は代表的な嗜好飲料であり、2000年余にも渡り多くの人々に飲用されてきた。また、茶は様々な生理機能を有していることが判明しており、例えば抗酸化作用、抗腫瘍作用、発がん抑制作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗うつ作用などが報告されている。アレルギー作用に関しては、特開3-258726号公報において、ウーロン茶抽出物を主成分とする抗アレルギー剤としてマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用を指標としてI型アレルギー反応に対する治療薬の例が、特開7-17865号公報において、天然カフェインのI型アレルギー症状の血管透過性亢進作用反応に有効な事例が、特開10-77231号公報、特開10-175874号公報において、ウーロン茶抽出物を有効成分とする抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤、抗乾癬剤の例が挙げられている。さらに、エビガラカテキンガラート、エビカテキンガラートなどの緑茶カテキン類が、ラット腹腔内マスト細胞からのヒスタミン遊離を抑制することが報告されている

(日本食品科学工学会誌, Vol.42, No.11, pp952-958, 1995およびAllergy, Vol.52, No.1, pp 58-64, 1997)

40 が、3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンや4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキン等のカテキン誘導体類がI型およびIV型アレルギー反応を抑制するとの報告は行われていない。また、4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガラカテキンについては、茶葉から単離された例はない。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】アレルギー疾患に応じた医薬品が開発され、治療に用いられているが、これらは副作用を伴うため、長期間の連用可能な安全性が高ろく、副作用のない、天然物由来の抗アレルギー剤の開発

が強く望まれていた。そこで、本発明の目的は、副作用がなく、長期間に渡る運用においても安全性の高い、かつ飲食物や化粧品などのように日常的に用いるものを利用できるアレルギー疾患の治療、予防剤を提供することである。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記の課題を解決するため、抗アレルギー作用を有する物質を1型アレルギー反応の実験モデルであるヒスタミン遊離に対する抑制効果(in vitro 法)、in vivo マウス腹壁法(AW法)およびIV型アレルギー反応の実験モデルであるオキサノン誘導マウス耳介皮膚炎に対する抑制効果を指標にスクリーニングを行い、3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキン等のカテキン誘導体がこれらの効果を有していることを見出し、かかる知見に基づいて本発明に到達した。

【0007】請求項1記載の本発明は、3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンおよび/または4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンを有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー剤である。請求項2記載の本発明は、3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンおよび/または4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンを有効成分として含有することを特徴とする抗炎症剤である。請求項3記載の本発明は、抗アレルギー剤が経口抗アレルギー剤である請求項1記載の抗アレルギー剤である。請求項4記載の本発明は、抗炎症剤が経口抗炎症剤である請求項2記載の抗炎症剤である。請求項5記載の本発明は、3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンおよび/または4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンを有効成分として含有することを特徴とする経口抗アレルギー剤または経口抗炎症剤を含む飲食物である。請求項6記載の本発明は、3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンおよび/または4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンを有効成分として含有することを特徴とする外用抗アレルギー剤または外用抗炎症剤を含む化粧品である。請求項7記載の本発明は、アレルギー症状または炎症症状の予防、抑制、軽減を必要とする人に、請求項1記載の抗アレルギー剤または請求項2記載の抗炎症剤を投与することを特徴とするアレルギー症状または炎症症状の予防、抑制、軽減方法である。

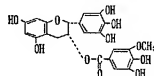
#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明に用いる3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンは、下記構造式で表されるものであるが、本発明には、これらの化合物の他に、例えば2-Q-メチルガロイルエビガロカテキンなどのカテキン誘導体あるいはそれらの混合物のいずれも使用することができる。茶(camellia sinensis)は、古来より飲用され、長期にわたって常飲されているが、人体に悪影響はなく、

非常に安全性の高い飲料であることが認められている。そのため、本発明で使用する3-Q-メチルガロイルエビガロカテキン、4-Q-メチルガロイルエビガロカテキン等の茶葉に由来するカテキン誘導体も、安心して摂取することが受け入れられるものである。

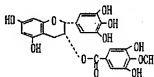
#### 【0009】

#### 【化1】



#### 【0010】

#### 【化2】



【0011】本発明に使用する3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキン等のカテキン誘導体類は、茶葉、例えば「青心大ばん」、「べにほまれ」、「べにふじ」、「べにふうき」などの茶葉、好ましくは乾燥茶葉を水系溶剤で抽出して得られるポリフェノール画分から分離、採取することができる。このようにして得られる抽出物が、最終的に飲食物や化粧品等の成分として利用されることを考えると、安全性の立場から、水、エタノールまたはこれらの混合物を溶剤として用いるのが好ましい。

【0012】抽出に際して原料の茶葉は、マイクロ波などを用いて乾燥したものが好適であり、この茶葉と溶剤との比率(重量比)は、茶葉1に対して溶剤5から100倍の割合が好ましい。抽出温度は、特に限定されるものではなく、通常は室温～常圧下で溶剤の沸点の範囲が作業上都合がよい。抽出時間は、10分から6時間の範囲とするのが好ましい。

【0013】本発明に用いる3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキン等のカテキン誘導体は、抽出物をそのまま、あるいは水等で適宜希釈して、抗アレルギー剤や抗炎症剤として経口的に投与することができる。さらに、これらを通常用いられる医薬用担体と共に製剤化して調製することができる。例えば、上記の抽出物等をシロップ剤などの経口液状製剤として、またはエキス、粉末などに加工し、薬学的に許容される担体と配合して錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口固形製剤とすることができる。ここで、薬学的に許容される担体としては、製剤用素材として慣用されている各種の有機あるいは無機物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、

結合剤、崩壊剤や液状製剤における溶剤、賦形剤、懸濁化剤、結合剤等として配合される。その他、必要に応じて抗酸化剤、防腐剤、着色料、甘味剤などの添加剤を用いることができる。

【0014】上記の製剤用素材は、通常使用されているものが用いられ、賦形剤としては、例えばショ糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ク酸などがあり、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどがある。また、結合剤としては、例えばセルロース、ショ糖、デキストリン、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。次に、崩壊剤としては、例えばポリエチレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあり、液剤としては、例えば精製水、エタノール、プロピレングリコールなどがある。懸濁化剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤やポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなどの親水性高分子がある。また、抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などがあり、防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル、ベンジルアルコール、ソルビン酸などがあり、着色料としては、各種食用色素がある。

【0015】次に、本発明において飲食物としては制限がなく、前記カテキン誘導体を含む茶葉抽出物をそのままの形で、あるいはエキスを、粉末化して用いる他、一般に用いられている飲食物素材や飲食物製造上許容される担体等と組み合わせ、各種飲食物とすることができ。例えば、飲料としては炭酸飲料、果実飲料、乳酸菌飲料などがある。また、菓子類としては、例えばビスケット、チョコレート、キャンデー、チューインガム、スナック菓子等があり、食品としては、パン類、めん類、大豆加工品、乳製品、肉加工品、魚肉練り製品、ドレッシング、マヨネーズ、カレー、スープなどが挙げられる。

【0016】飲食物製造上許容できる担体としては、ショ糖、ブドウ糖、異性化液糖、オリゴ糖などの甘味料の他、調味料、酸味料、各種着色料、保存料、糊料、酸化防止剤、発色剤、漂白剤、品質改良剤、膨張剤、乳化剤などの常用の成分があり、これを適宜用いることができる。

【0017】本発明に係るカテキン誘導体あるいはこれを含む茶葉抽出物を化粧料に調製する場合、例えば水等で希釈し、濃縮し、あるいは粉末化または顆粒化して、既知の医薬用素材や担体等と共に製剤化することにより、液剤、エキスパ、懸濁剤、乳剤、エアゾール剤、軟膏剤、パップ剤、ローション剤などの形態とすることができる。ここで、医薬用素材や担体等としては、水性成分、界面活性剤、油性成分、可溶化剤、保湿剤、粉末

成分、アルコール類、防腐剤、酸化防止剤、増粘剤、顔料、香料などがあり、これらに必要に応じて適宜選択して目的とする形態に調製される。皮膚外用剤として、例えばローション状、ゲル状、乳剤、軟膏等の剤形とすることができ、化粧水類、クリーム類、乳液類、洗顔料、皮膚洗浄剤、口紅等のメイクアップ化粧料、シャンプー、リンスヘアトリック、養毛剤等の毛髪化粧料やバスオイルなどの入浴料等の種々の形態の化粧料を製造することができる。

【0018】本発明において、3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキンや4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキン等のカテキン誘導体は、使用目的を考慮して適量を用いればよく、例えば抗アレルギー剤や抗炎症剤の場合は、該カテキン誘導体として1日に5~100mg/kg、好ましくは10~50mg/kgが適当である。なお、カテキン誘導体を含むポリフェノール画分としては、1日に10~300mg/kg、好ましくは20~100mg/kgの範囲で用いることが適当である。また、飲食物として用いる場合は、有効成分である上記カテキン誘導体を含むポリフェノール画分として1日に5~300mg/kg、好ましくは20~100mg/kgの範囲で用いる。さらに、化粧料の場合も同様に、有効成分である上記カテキン誘導体を含むポリフェノール画分として1日に5~300mg/kg、好ましくは20~100mg/kgの範囲で用いる。なお、いずれの場合においても、1日1回もしくは数回に分けて使用することができる。

【0019】

【実施例】次に、本発明を詳細に説明するための代表的な実施例や実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実験例1 各種茶葉からのポリフェノール画分の抽出  
(茶葉抽出物)

図1に示すように、マイクロ波にて乾燥した茶葉50gを沸騰蒸留水1000ml中で1時間抽出後、可溶部を濾紙で自然濾過した。濾液は多孔質のポリスチレン樹脂であるMitsubishi Diaion HP-20を充填したカラム(5×20cm)に通導し、精製水でカラムを洗浄後、50%メタノール溶出画分をさらに Amberlyst 15 (4×20cm)に通導し、メタノールで溶出されるカフェインを含まないポリフェノール画分を得た。

【0020】実験例2

3- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキン、4- $\alpha$ -メチルガロイルエビガロカテキンの単離  
マイクロ波にて乾燥した「青心大ばん」の茶葉のポリフェノール画分から、図2に示す方法にて画し、上記成分を単離した。すなわち、茶葉300gからポリフェノールの画分を行い、淡黄色の粉末31gを得た。このポリフェノール画分をシリカゲルを充填したカラム(9cm×2.5cm)に付し、クロロホルム-メタノール-水

系の溶媒で溶出した。クロロホルム-メタノール-水 (82:16:2) で溶出する画分A (216mg)、同溶媒 (80:18:2) で溶出する画分B (1708mg)、C (730mg)、D (1927mg) E (7010mg)、F (914mg) および同溶媒 (40:50:10) で溶出する画分G (13250mg) を得た。次に、画分CおよびDをさらに逆相系カラム (5cm×50cm、ODS、2本連結) を用いた液体クロマトグラフィーで分取し、アセトニトリル-水 (12:88) で溶出する画分から3- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカテン (241mg) および4- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカテン (101mg) をそれぞれ無色の粉末として得た。

#### 【0021】実験例3 抗アレルギー活性の測定

in vitro で抗アレルギー作用の評価手段として、I型アレルギーの標準的な試験法であるマスト細胞脱顆粒時のヒスタミン遊離量測定法を、またin vivoでの抗アレルギー作用の評価手段として、I型に対しては、オボアルブミン (OVA) を感作薬物とし、マウスの腹壁でアナフィラキシー反応を評価する腹壁法を、IV型に対してはオキサゾン誘発耳介浮腫法を用いた。

#### 【0022】1) 即時型アレルギー (I型)

##### 1-1) ヒスタミン遊離試験 (in vitro試験)

I型アレルギーの判定法として、マウスマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用を指標とした。すなわち、マウスマスト細胞はMC/9を用い、10%非動化FB S、10% WEHI-3b培養上清、5mMグルタミン酸、50mM 2-メルカプトエタノール添加RPMI 1640培地で培養した。細胞 ( $1 \times 10^7$  cells/ml) は、抗DNP-マウスIgE抗体で一晩刺激した後、Tyrode液に浮遊させて被検試料とともにインキュベートした後、DNP-B SA (抗原) を添加して脱顆粒を誘発し、上清中のヒスタミン量を液体クロマトグラフ法で測定した。抗アレルギー性はコントロールである生理食塩水 (PBS) との相対値の低いものほど高いと判断した。

##### 【0023】1-2) マウス腹壁法 (in vivo 試験)

即時型アレルギー (I型) の判定法である血管透過性の亢進をマウス腹壁で検討する方法 (Biol. Pharm. Bull., Vol.20, pp714-716, 1997) を一部改変し、抗アレルギー活性の評価法とした。すなわち、感作はOVA (2mg/ml) と不完全フロイントアジュバント (1:1) の混合液50 $\mu$ lをマウス (ddY, 雄性, 5週令) 腹腔内に投与して行った。アレルギーの惹起は、感作9日後のマウスに、無麻酔下、0.1mlの2%エバンズブルー溶液を静脈内に投与し、直ちにエーテル麻酔下、速やかに皮膚を剥離し、惹起用試料液 (OVA 100 $\mu$ g/ml) 50 $\mu$ lを腹壁に注入する。惹起7分後、マウスを頸椎脱臼により処理して腹壁を切除後、色素漏出部位をマークし、その面積をデントグラフによ

り読み取り、コンピューター画像解析から、漏出面積を求めた。被検試料あるいは生理食塩水 (対照群) は、惹起60分前に胃ゾンデにて経口投与して行った。活性の評価は対照群に対する色素漏出面積の抑制率で示した。

#### 【0024】2) 遅延型アレルギー (IV型)

オキサゾンによる遅延型アレルギー性皮膚炎検定法に準拠して行った。すなわち、マウス (ICR, 雄性, 5週令) 腹部を剪毛し、剪毛部に0.5%オキサゾンエタノール溶液100 $\mu$ lを塗布して感作した。感作5日後、被検試料を0.5%オキサゾンアセトン溶液で調製し、その10 $\mu$ lを右側耳介に塗布してアレルギーを惹起させた (塗布した被検試料は0.128mg/耳となる)。惹起24時間後、マウスをエーテル麻酔下させ、穴径5mmのパンチで左右耳介中凹部を打ち抜き、その重量を測定し、次式で耳介の腫脹率を算出した。

#### 【0025】

【数1】耳介の腫脹率 =  $100 \times (R - L) / L$

L: 左側正常耳介片重量、R: 右側浮腫耳介片重量

【0026】また、重量法とは別に浮腫惹起前後の右側耳介の厚みを、エーテル麻酔下ノギスで測定し、次式で耳介の腫脹率を算出する方法も併せて行った。なお、positive controlとしてヒドロコルチゾンを使用した。

#### 【0027】

【数2】耳介の腫脹率 =  $100 \times (A - B) / B$

A: 浮腫惹起後の耳介の厚み、B: 浮腫惹起前の耳介の厚み

【0028】実験例4 3- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカテンと4- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカテンの性状

両成分の性状を以下に示す。

#### 【0029】1) 3- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカテン

無色無晶形の粉末

分子式  $C_{25}H_{40}O_{11}$

分子量 472

$^1H$ -NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 2.96 (1H, dd, J=7.5 and 3 Hz, H-4), 3.04 (1H, dd, J=17.5 and 4 Hz, H-4), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.10 (1H, br s, H-2), 5.52 (1H, m, H-3), 6.03 (1H, d, J=2 Hz, H-8), 6.04 (1H, d, J=2 Hz, H-6), 6.64 (2H, s, H-2' and H-6'), 7.06 (1H, d, J=2 Hz, H-2'), 7.12 (1H, d, J=2 Hz, H-6')

$^{13}C$ -NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 26.3 (C-4), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 69.9 (C-3), 78.0 (C-2), 95.7 (C-8), 96.4 (C-6), 98.9 (C-4a), 106.0 (C-2'), 106.6 (C-2' and C-6'), 111.6 (C-6'), 121.7 (C-1'), 130.8 (C-1'), 133.1 (C-3' and C-5'), 145.7 (C-4'), 146.3 (C-4'), 148.5 (C-5'), 149.6 (C-3'), 157.0 (C-8a), 157.4 (C-5), 157.8 (C-7), 166.3 (C=O)

#### 【0030】2) 4- $\alpha$ -メチルガラロイルエビガラカ

キン

無色無晶形の粉末

分子式  $C_{21}H_{28}O_{11}$ 

分子量 472

$^1H$ -NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 2.93 (1H, dd, J=17.5 and 2.5 Hz, H-4), 3.04 (1H, dd, J=17.5 and 4.5 Hz, H-4), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.06 (1H, br s, H-2), 5.54 (1H, m, H-3), 6.03 (1H, d, J=2 Hz, H-8), 6.05 (1H, d, J=2 Hz, H-6), 6.64 (2H, s, H-2' and H-6'), 7.00 (2H, s, H-2'' and H-6'')

$^{13}C$ -NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 26.5 (C-4), 60.5 (OCH<sub>3</sub>), 69.8 (C-3), 78.0 (C-2), 95.7 (C-8), 96.4 (C-6), 98.8 (C-4a), 106.6 (C-2' and C-6'), 109.9 (C-2'' and C-6''), 126.4 (C-1'), 130.7 (C-1''), 133.0 (C-3' and C-5'), 140.5 (C-4''), 146.2 (C-4'), 151.0 (C-3'' and C-5''), 157.0 (C-8a), 157.4 (C-5), 157.8 (C-7), 166.0 (C=O)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -156.6, (c=0.90, MeOH)FAB-MS 473 [M+H]<sup>+</sup>

\* 【0031】実験例5 I型アレルギーに対する抑制効果 (in vitro試験)

マウスマスト細胞のヒスタミン遊離に及ぼすエビガロカテキンガラート (EGCGと略す), 3-O-メチルガロイルエビガロカテキン (3OMEGCGと略す) または4-O-メチルガロイルエビガロカテキン (4OMEGCGと略す) 投与による抗アレルギー活性の結果を図3に示す。図から明かなように、4OMEGCGは非常に強いヒスタミン遊離抑制作用を示した。

10 【0032】実験例6 I型アレルギーに対する抑制効果 (in vivo試験)

OVA感作マウスに対するEGCG, 3OMEGCGまたは4OMEGCG投与による抗アレルギー活性の結果を第1表にそれぞれ示す。第1表から明かなように、3OMEGCGと4OMEGCGはいずれも10mg/kgの経口投与において、EGCGより高い活性を示した。

【0033】

【表1】

\* 第1表: 3OMEGCGと4OMEGCGの抗アレルギー活性 (1型)

投与試験料	投与量 (mg/kg)	静脈投与 抑制率(%)	経口投与 抑制率(%)
ジフェニヒドラミン <sup>+</sup> EGCG	1	59.0±14.3	75.3±15.4
	10	—	12.6±4.4
	50	21.7±14.9	26.9±4.6
	100	25.4±11.1	22.1±6.7
3OMEGCG	10	22.1±5.2	36.4±2.1
	50	40.9±5.2	60.8±5.0
	100	23.1±5.2	50.1±5.4
4OMEGCG	10	46.6±6.2	53.8±6.4
	50	—	—

\*: positive control, —: 効果なし、平均±標準誤差

【0034】また、第2表に示すように、4OMEGCG 30※ 【0035】  
Cは10mg/kgの経口投与において高い活性を示した。 【表2】

※ 第2表 経口投与における効果の比較

	投 与 量		50 mg/kg	
	10 mg/kg	40 mg/kg	3-O-MEGCG	4-O-MEGCG
EGCG	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
3-O-MEGCG	—	P<0.01	—	NS

NS: 有意差なし

【0036】実験例7 遅延型アレルギー(IV型) に対する効果

オキサゾロン感作マウスに対するエビガロカテキン (ECと略す), EGCG, 3OMEGCGまたは4OMEGCG投与による抗アレルギー活性の結果を第3表に示す。表から明かなように、耳介厚みによる評価では4OMEGCG

EGCGがEGCGおよび3OMEGCGに比較し高い抑制効果を示したが、耳介重量による評価では、そのような傾向は認められなかった。

【0037】

【表3】

第3表 遅延型アレルギー(IV型)に対する効果

群	耳介厚みによる評価 (%)	抑制率	耳介重量による評価 (%)	抑制率
対照(非投与群)	70.6±3.0	—	72.3±2.9	—
ヒドロコルチゾン	5.7±1.8**	92	11.7±2.8**	84
EG	20.6±7.2*	71	34.1±11.7*	53
EGCG	18.1±5.5**	74	7.7±0.9**	89
3-QMGEGC	16.8±6.9**	76	19.4±3.4**	73
4-QMGEGC	8.6±1.9**	88	16.2±5.0**	77
平均±標準誤差	*:P<0.05    **:P<0.01 (by Mann-Whitney's U-test)			

## 【0038】実施例1 飴の製造

以下の材料を使用して常法にしたがって製造した。

粉末ソルビトール 99.25g

香料 0.2g

ソルビトールシード 0.05g

ポリフェノール画分\* 0.5g

合計 100g

\*: 3QMGEGC, 4QMGEGCを含有する

## 【0039】実施例2 チューインガムの製造

以下の材料を使用して常法にしたがって製造した。

ガムベース 20g

炭酸カルシウム 2g

ステビオサイド 0.1g

ポリフェノール画分\* 0.5g

乳糖 76.4g

香料 1g

合計 100g

\*: 3QMGEGC, 4QMGEGCを含有する

## 【0040】実施例3 3QMGEGC, 4QMGEGC 30

C等のカテキン誘導体を主体とする茶葉抽出物入り入浴剤の製造

乾燥炭酸ナトリウム 53g

炭酸水素ナトリウム 40g

軽質炭酸カルシウム 1g

無水ケイ酸 1g

ポリフェノール画分\* 5g

香料 微量

色素 微量

合計 100g

\*: 3QMGEGC, 4QMGEGCを含有する

## 【0041】

【発明の効果】本発明の抗アレルギー剤、抗炎症剤は、炎症やアレルギー反応に基づく症状の予防、抑制または

軽減に有効である。特に、アトピー性皮膚炎などの症状の予防、抑制または軽減に有効である。

【0042】本発明は、茶葉に由来する3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキン等のカテキン誘導体を有効成分としており、安全性に優れている上に、長期連用の場合にも副作用がない。また、本発明のこれら有効成分を主体とする茶葉抽出物を含む飲食物を日常的に摂取することにより、アレルギー反応による症状の予防、軽減に役立つ。さらに、本発明の抗アレルギー剤や抗炎症剤は皮膚外用剤としても適用でき、アレルギー反応による炎症の軽減、抑制の効果があり、化粧品に含有させることにより、日常的な使用が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】茶葉からのポリフェノール画分の抽出操作の態様を示す。

【図2】茶葉から3-Q-メチルガロイルエビガロカテキンや4-Q-メチルガロイルエビガロカテキンの単離操作の態様を示す。

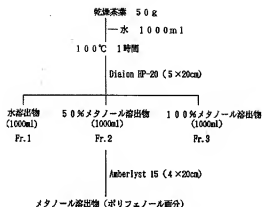
【図3】マウスマスト細胞ヒスタミン遊離抑制に対する各種カテキン誘導体の影響を示すグラフである。

【符号の説明】

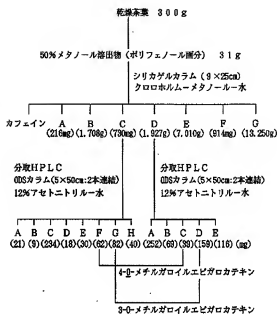
図3の■は3QMGEGCの、▲は4QMGEGCの、○はEGCGの投与結果を示す。



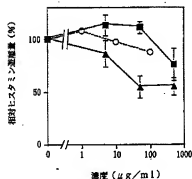
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

- (72)発明者 山本 万里  
静岡県掛川市旭台3-16  
(72)発明者 川原 浩治  
静岡県島田市横井2-12-61 サンライズ  
横井301号  
(72)発明者 佐野 満昭  
静岡県静岡市瀬名472-4  
(72)発明者 宮瀬 敏男  
静岡県静岡市中田4丁目5-29

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AB172 AB312  
AB322 AB352 AC841 AC842  
CC01 CC25 EE13  
4C086 AA01 AA02 BA08 MA52 MA63  
NA14 ZA89 ZB11 ZB13  
4C088 AB45 AC05 BA32 CA05 CA11  
MA52 MA63 NA14 ZA89 ZB11  
ZB13